

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE

N° 709

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

CHASTAGNOL Henri

Né à Saint-Michel-de-Villadeix (Dordogne) le 29 Juillet 1910

Le rôle de la Sécrétion gastrique dans les anémies

(en particulier dans les anémies pernicieuses)

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais

1935

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

CHASTAGNOL Henri

Né à Saint-Michel-de-Villadeix (Dordogne) le 29 Juillet 1910

Le rôle de la Sécrétion gastrique dans les anémies

(en particulier dans les anémies pernicieuses)

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. G. ROUSSY.
I. — Professeurs	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE
Physiologie.....	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL
Chimie médicale.....	DESGREZ
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY
Histologie.....	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique.....	HARVIER
Hygiène et médecine préventive.....	TANON
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET
Clinique médicale.....	} LÖEPER CARNOT CLERC Marcel LABBÉ LEREBOUILLÉ NOBECOURT H. CLAUDE GOUGEROT GUILLAIN LEMIERRE CUNEO GOSSET GRÉGOIRE LENORMANT TERRIEN MARION BRINDEAU COUVELAIRE JEANNIN OMBREDANNE RATHERY LEMAITRE Pierre DUVAL SERGENT BEZANÇON MATHIEU HOVELACQUE MULON OLIVIER VERNE MOCQUOT
Hygiène et clinique de la première enfance.....	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique des maladies du système nerveux.....	
Clinique des maladies infectieuses.....	
Clinique chirurgicale.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique urologique.....	
Clinique d'accouchements.....	} COUVELAIRE JEANNIN OMBREDANNE RATHERY LEMAITRE Pierre DUVAL SERGENT BEZANÇON MATHIEU HOVELACQUE MULON OLIVIER VERNE MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	
Clinique thérapeutique médicale.....	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	
Professeur sans chaire.....	

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Henri BÉNARD	Pathologie médicale.	GASTINEL.....	Bactériologie.
E. BERNARD..	Pathologie médicale.	de GAUDART d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
J. BESANÇON	Hydrologie	GAYET	Physiologie
BOULIN.....	Pathologie médicale.	GIROUD.....	Histologie.
BULLIARD....	Histologie	HACUENAU...	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laringologie.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	HAZARD.....	Pharmacologie.
DOGNON.....	Physique.	HUGUENIN...	Anatomie pathologique
FEY.....	Urologie.	JOANNON	Hygiène.
GALLIARD	Parasitologie.	Henri LABBÉ..	Chimie biologique.



MM.

LACOMME....	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE....	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OBERLING....	Anatomie pathologique.

MM.

PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale
TROISIER.....	Pathologie expérimentale.
TURPIN... ..	Pathologie médicale.
VIGNES.....	Obstétrique.
WILMOTH....	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX... ..	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI.....	Clinique médicale.
ALAJOUANINE.	— —
AUBERTIN....	— —
BRULE.....	— —
CHABROL.....	— —
CHIRAY.....	— —
DONZELOT.....	— —
DUVOIR.....	— —
LIAN... ..	— —
PASTEUR-VALLERY-	— —
RADOT.....	— —
SEZARY.....	— —
TRALLE.....	Clinique obstétricale.

MM.

GUENIOT.....	Clinique obstétricale.
LE LORIER....	— —
LEVY-SOLAL...	— —
METZGER.....	— —
BASSET.....	Clinique Chirurgicale.
BROCQ.....	— —
CADENAT.....	— —
GATELIER....	— —
HEITZ-BOYER.	— —
MOURE.....	— —
QUENU.....	— —
SCHWARTZ....	— —
VELTER.....	— —

V. — Chargés de cours

CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.....	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

mort pour la France le 14 septembre 1914.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE HÉLÈNE

A MON ONCLE ET TUTEUR L'ABBÉ CHASTAGNOI.

*faible témoignage de mon affectueuse
reconnaissance pour tout ce qu'il a fait
pour moi.*

A MA SOEUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale

Médecin de l'Hôpital Necker

*qui fut l'un de nos premiers maîtres et
nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, en témoi-
gnage de respectueuse reconnaissance.*

AU DOCTEUR M. POUMAILLOUX

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Médecin assistant à l'Hôpital Laënnec

*qui nous a inspiré ce travail et nous a
prodigué ses conseils durant sa réalisation,
en témoignage de notre vive reconnaissance.*

AU DOCTEUR RENÉ BÉNARD

Médecin de l'Hôpital Laënnec

qui nous a reçu dans son service.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Hommage respectueux et reconnaissant.

Stages

M. LE PROFESSEUR GOSSET.

M. LE PROFESSEUR CARNOT.

M. LE PROFESSEUR FIESSINGER.

M. LE DOCTEUR CHEVRIER.

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOURE.

M. LE DOCTEUR TOURAINÉ.

M. LE DOCTEUR PARAF.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIÉRY.

M. LE DOCTEUR CHIRIÉ.

M. LE DOCTEUR MILHIT.

AU DOCTEUR DIGONNET

Accoucheur des Hôpitaux

INTRODUCTION

Il est classique aujourd'hui de décrire l'achylie au cours de certaines anémies.

L'achylie est une suppression totale de toute sécrétion gastrique.

Néanmoins, il est assez rare de rencontrer cette suppression totale des trois grands facteurs qui constituent le suc gastrique. Le plus souvent, il ne s'agit que d'une simple achlorhydrie, qui toutefois peut être aussi absolue que celle que l'on rencontre au cours du cancer de l'estomac. Très souvent l'analyse du chimisme gastrique ne montre qu'une hypochlorhydrie marquée avec diminution concomitante du taux de la pepsine. Toutefois il convient de remarquer que l'acidité totale du produit de tubage peut encore dans ce cas être assez élevée, mais la caractérisation des acides en présence montre que cette acidité est due pour une grande part aux acides de fermentation.

Cette « achlorhydropepsie » se rencontre dans le suc gastrique prélevé par tubage chez le malade à jeun. Mais la quantité de liquide recueilli dans ce cas est le plus souvent minime, quand elle n'est pas nulle.

Les mêmes résultats sont retrouvés sur le suc gastrique sécrété et recueilli après injection d'histamine.

Cette achylie est un symptôme commun :

1° A l'anémie pernicieuse plastique cryptogénétique, en maladie de BIERMER.

2° Aux anémies pernicieuses d'origine bien déterminée, telles les anémies consécutives à une intoxication saturnine, aux irradiations par corps radio-actifs, à un rétrécissement intestinal.

3° Enfin à la chlorose tardive de HAYEM.

L'étude de la sécrétion gastrique au cours des anémies a suscité durant ces dernières années de nombreux travaux, tant en France qu'à l'étranger. On a attribué à l'achylie un rôle de premier plan dans la genèse de l'anémie pernicieuse.

Dans ce travail nous nous sommes proposés de rapprocher et de confronter les diverses opinions qui ont été émises à ce sujet, afin d'en tirer des conclusions.

HISTORIQUE

C'est en 1877 que pour la première fois, l'attention des cliniciens fut attirée sur la présence et la fréquence de l'achylie au cours de l'anémie pernicieuse. FENWICK à qui revient ce mérite, considérait toutefois ce symptôme, comme l'un des éléments accessoires du syndrome.

Un peu plus tard, en 1886, COHN et von MEHRING constatèrent l'absence fréquente d'acide chlorhydrique dans la sécrétion gastrique, mais n'en tirèrent aucune conclusion.

HUNTER et HURST enfin, puis GRAWITZ et Knud FABER cherchèrent et étudièrent l'hypo et l'anachlorhydrie. Et c'est avec ces auteurs que l'achylie commença à prendre une place importante dans la genèse du syndrome pernicieux.

Sur 143 anémiques qu'ils suivirent à la clinique MAYO, LEVINE et LADD trouvèrent une diminution ou une absence d'acide chlorhydrique dans 6 % des cas.

CONNER releva l'achylie dans 109 cas d'anémie.

MEULENGRACHT qui a beaucoup étudié la question des anémies insiste à son tour sur le fait que les anémiques sont ana ou hypochlorhydriques.

Dans une statistique, FRIEDENWALD donne 74 % d'anémies avec achylie, 19 % avec hypochlorhydrie et 7 % seulement des anémiques auraient une sécrétion gastrique normale.

Pour la première fois enfin, d'observations très fouillées, MEULENGRACHT et DORST ont dégagé le caractère familial de certaines achylies au cours des anémies. Ce fait a par la suite été fréquemment signalé par différents auteurs.

L'achylie dans les anémies pernicieuses

Nombreuses ont été les théories pathogéniques qui ont prétendu expliquer l'origine de l'anémie pernicieuse plastique par un facteur digestif. Elles ont connu des fortunes diverses.

Tout au début après la découverte de l'achlorhydrie, pensant que ce symptôme pouvait être en jeu dans la détermination du syndrome anémique, et constatant par ailleurs que la pepsine n'est activée qu'en milieu acide, BIE et SHAW conseillèrent l'administration quotidienne de 1 à 6 centimètres cubes d'acide chlorhydrique officinal par os. Cette thérapeutique fut longtemps en usage et l'on administrait de préférence l'acide chlorhydrique sous forme de limonade chlorhydrique.

Pour MARTIUS et Knud FABER, son élève, la suppression ou la diminution des sécrétions gastriques normales, réalisant une « agastrie physiologique », entraînaient des troubles intestinaux générateurs d'anémie.

Cette explication est à rapprocher de celle de WICHELS et OLIVET. Ces auteurs ont pensé que l'absence d'acide chlorhydrique entraînait une infection intestinale complexe dont les principaux agents étaient le colibacille, le streptocoque, le *Bacillus WELCHII* et le *Bacillus acido-*

philus. Cette infection suffirait à produire des désordres graves générateurs d'anémie.

Des troubles graves de l'absorption intestinale avec passage d'hémolysines dans le sang furent mis en cause par LOEPER et PARAF.

En 1910, GÜNN émit une hypothèse qui connut un long succès. C'est elle, en effet, qui fut reprise et développée par MINOT et MURPHY, MÉANS et PEABODY. Pour ces auteurs américains l'anémie pernicieuse est due au fait que l'organisme est privé du matériel nécessaire à l'édification de la charpente globulaire. C'est le foie, glande digestive annexe, qui préside à l'élaboration du substratum anatomique des globules. Cette fonction hépatique est supprimée ou troublée au cours de l'anémie pernicieuse. Aussi MÉANS écrit-il : « Le foie est le traitement de l'anémie pernicieuse, comme le jus d'orange est celui du scorbut, l'huile de foie de morue celui du rachitisme et l'opothérapie thyroïdienne celui du myxœdème. »

Cette insuffisance de matériel nécessaire à l'édification de la charpente globulaire est également mise en cause par FONTÈS et THIVOLLE dans la genèse de l'anémie pernicieuse. Mais ces auteurs précisent que ce matériel nécessaire à l'hématopoïèse est constitué par deux acides aminés : le tryptophane et l'histidine.

FONTÈS et THIVOLLE pensent qu'à l'achlorhydrie et à l'achylie, qui sont certaines, s'ajoutent vraisemblablement un dysfonctionnement de toutes les diastases digestives, aussi bien pancréatiques qu'intestinales.

« En tous cas, disent-ils, en s'en tenant compte au symptôme certain de l'achlorhydrie, il est logique de

concevoir, que des albumines mal ou pas peptonisées par l'estomac, les sucs digestifs sous-jacents feront difficilement sortir les acides aminés par lesquels s'effectue normalement le ravitaillement azoté de l'organisme ».

Ces auteurs font également ressortir la grande fragilité du tryptophane et de l'histidine et leur destruction rapide par les microbes qui pullulent dans le tube digestif des anémiques pernicioeux.

« Pour ces deux raisons, on arrive à imaginer sinon une carence totale qui entraînerait rapidement la mort, du moins une sub-carence chronique de l'organisme « anémique essentiel en noyaux nobles azotés ».

Ces deux dernières théories pathogéniques de l'anémie pernicioeuse que nous venons d'exposer succinctement, celle de MINOT et MURPHY et celle de FONTÈS et THIVOLLE, reposent sur le même principe : carence de l'organisme en matériaux nécessaires à l'édification de la charpente globulaire. Seul diffère le moyen thérapeutique. Il faut dire que l'une et l'autre ont eu et ont encore une grande vogue en raison des succès thérapeutiques brillants qu'elles ont enregistrés à leur actif.

Toutefois il faut bien convenir qu'elles ont perdu beaucoup de leur intérêt depuis la publication des travaux de CASTLE et de ses associés. Ces auteurs ont édifié une théorie pathogénique de l'anémie pernicioeuse fondée sur le rôle d'un facteur gastrique jusqu'alors ignoré. Une thérapeutique nouvelle de l'anémie pernicioeuse en est découlée.

En raison de leur importance nous consacrerons un chapitre spécial à l'étude des travaux de CASTLE.

La méthode de Castle

CASTLE commença ses travaux concernant l'anémie pernicieuse en 1917 à l'Université de Harvard. Toutes ses recherches furent guidées par cette idée dominante : « C'est au niveau de l'estomac, et dans un trouble de sa fonction sécrétoire qu'il faut chercher l'origine des lésions sanguines. » Et il précisait un peu plus tard : « La digestion des protéines se fait mal. »

Mais par la suite, entrevoyant déjà la conclusion à laquelle il aboutit ensuite, il écrivait : « L'anémie pernicieuse est une maladie à « déficience conditionnelle » due à l'absence dans l'estomac du sujet atteint d'anémie pernicieuse de quelque facteur digestif existant dans l'estomac normal... »

« L'examen attentif de l'existence de l'achylie gastrique dans l'anémie pernicieuse d'ADDISON et des récentes acquisitions sur les effets de la thérapeutique par le foie, conduisent à la conception que la maladie est sans doute due à une déficience d'un type nouveau ».

Sortant de ce principe, CASTLE pensa que l'achylie transformait un régime normal en un régime carencé, d'où la nécessité de fournir au malade un suc gastrique complet...

Ces idées fondamentales furent le point de départ d'une expérimentation longue et rigoureuse. Et voici quelle fut la première et fondamentale expérience de CASTLE.

Il fit ingérer 300 grammes de muscle de bœuf cru et pulvé à un sujet bien portant. Une heure environ après l'ingestion il provoqua mécaniquement un vomissement chez ce malade. Le contenu gastrique fut recueilli et son Pn ramené entre 2,5 et 3,5. Le tout fut ensuite mis à l'étuve pendant deux heures à 37° . Après quoi cette bouillie neutralisée fut administrée au moyen d'une sonde à un malade atteint d'anémie pernicieuse.

Sur dix malades qui furent traités de cette manière, huit présentèrent après quinze jours à trois semaines de traitement une augmentation des hématies réticulées analogue à celle que l'on observe au cours de l'hépatothérapie.

En présence de ces résultats, CASTLE conclut que le mélange chair musculaire plus suc gastrique donnait naissance à un principe hémopoïétique.

Toutefois, cette digestion *in vivo* qu'il avait obtenue n'étant pratiquement pas utilisable cet auteur tenta de réaliser l'élaboration de ce principe antianémique *in vitro*.

Pour cela, au moyen d'une injection d'histamine, il provoqua chez un sujet sain une sécrétion gastrique abondante. Le liquide gastrique ainsi sécrété fut recueilli par tubage et mélangé à 200 grammes de viande de bœuf finement pulvé. Le tout fut mis à l'étuve pendant une heure. Ce mélange administré à un malade atteint d'anémie pernicieuse, provoqua chez lui une réponse sanguine

analogue à celle qui avait été constatée chez les malades qui avaient ingéré le produit de digestion *in vivo*.

Afin de réaliser un contrôle de son expérimentation, CASTLE fit également absorber à un malade une quantité de viande identique sans suc gastrique. Aucune augmentation des réticulocytes ne fut enregistrée à la suite.

D'autre part, l'administration à un autre malade de 300 centimètres cubes de suc gastrique provenant d'un sujet sain, n'amena aucune amélioration de la formule sanguine.

L'administration à plusieurs heures d'intervalle de suc gastrique et de viande de bœuf fut également sans résultats.

En possession de tous ces éléments, CASTLE et ses collaborateurs furent donc amenés à conclure qu'il existe dans le suc gastrique d'un sujet normal un facteur « intrinsèque » ; d'autre part, l'alimentation normale d'un individu (en l'espèce le muscle de bœuf) contient un facteur « extrinsèque ». Ces deux facteurs mis en présence libèrent ou élaborent un facteur hémopoïétique.

Les anémiques pernicleux ne peuvent élaborer ce principe hémopoïétique parce que leur sécrétion gastrique ne contient pas de facteur « intrinsèque ». En effet, à un Biermérien les auteurs administrèrent un mélange de suc gastrique d'un autre anémique pernicleux et de viande de bœuf suivant la technique habituelle, sans obtenir à la suite aucun signe de régénération sanguine. C'est là ce qui fit dire à CASTLE — et ce qui fut très souvent mal interprété — qu'en fait le Biermérien arrive à avoir un régime carencé, alors que la même alimenta-

tion est normale pour un sujet possédant dans sa sécrétion gastrique un facteur « intrinsèque ».

Ces notions une fois acquises et solidement appuyées sur une expérimentation abondante, CASTLE et ses collaborateurs, et d'autres auteurs après eux ont cherché à déterminer quelle était la nature des deux facteurs en jeu.

CASTLE tenta les mêmes expériences en remplaçant le suc gastrique par une pepsine commerciale, mais sans résultats.

Cependant HERMANN et GUTZEIT se servant d'une pepsine allemande en tablettes (l'azidol) disent avoir obtenu une réponse réticulocytaire chez un malade qu'ils traitèrent.

Dans une contre-expérience, CASTLE, TOWNSHEND et HEATH dissocièrent le facteur « intrinsèque » et les ferments digestifs habituels : ils vérifièrent en effet que le suc gastrique des Biermériens qui présentent des taux normaux de pepsine et d'acide chlorhydrique ne contient pas de facteur « intrinsèque ».

Un peu plus tard, WILKINSON et KLEIN vinrent confirmer ces résultats par un procédé différent. Ayant finement broyé des estomacs de porcs avec du sable, ils présentent le mélange et obtiennent un liquide de P_H 6,2, donnant 6 % d'extrait sec et 2 % d'albumine. Il ne contient qu'un seul ferment connu, la pepsine, mais en grande quantité. Par addition de cinq volumes d'alcool, il se forme un précipité abondant. Cette fraction, qu'ils nomment P_5 , une fois desséchée donne une poudre de

nature protéinique, riche en pepsine et possédant un grand pouvoir antianémique.

Mais en pratiquant, à partir du suc obtenu au sortir de la presse, des précipitations alcooliques fractionnées à des P_H différents, WILKINSON et KLEIN obtiennent différentes fractions.

L'une, qui est très riche en pepsine, ne possède aucun pouvoir hémopoïétique, tandis qu'une autre qui ne renferme pas de pepsine jouit d'une grande puissance régénératrice.

Ainsi, les travaux de ces différents auteurs séparent le facteur « intrinsèque » des ferments gastriques ; toutefois, la nature chimique de ce facteur n'a pas encore pu être déterminée.

De nombreux travaux ont également été consacrés à la recherche de la nature exacte du facteur « extrinsèque ».

A la place du muscle de bœuf utilisé par CASTLE et ses collaborateurs, plusieurs auteurs ont employé du foie. Les résultats furent bons. REIMANN et SALUS parlent même dans ce cas d'une « potentialisation » de l'effet hémopoïétique. Cependant, le foie ayant par lui-même un effet antianémique, la valeur de ces essais n'éclaire guère la nature du facteur alimentaire.

Pensant que les albuminoïdes de la viande de bœuf pouvaient être en cause, Karl SINGER remplaça la viande pulpée par la protéine animale la plus simple, le blanc d'œuf. Il fit digérer huit à dix œufs crus, représentant la quantité d'albumines contenue dans 200 à 250 grammes de viande crue, par 200 centimètres cubes de suc

gastrique prélevé chez un sujet sain après injection d'histamine. Le mélange fut administré à trois anémiques pernicieux. L'auteur constata entre le 7^e et le 9^e jour du traitement une augmentation des hématies réticulées allant de 34 à 46 %.

Ces trois observations tendraient à faire admettre la nature protéinique du facteur alimentaire. Cependant telle n'est pas l'opinion de STRAUSS et de CASTLE. A la suite de nombreux essais, ces auteurs concluent que ce facteur est tout proche de la vitamine B₂ et se demandent même si ce n'est pas elle qui est en cause.

Cette interprétation parut tout d'abord satisfaisante. Elle permettait d'expliquer l'étiologie de certaines anémies tropicales qui seraient dues à la carence alimentaire en facteur « extrinsèque ». En effet ces anémies sont guéries par administration de vitamine B₂.

Cependant, si séduisante que soit cette explication, il semble bien qu'il faille l'abandonner après les recherches de deux auteurs allemands, DIEHL et KÜHNAU, concernant le rôle de cette vitamine dans la constitution du facteur alimentaire.

Afin d'éviter toute cause d'erreur, ils ont d'abord préparé une vitamine B₂ aussi pure qu'il est possible de l'obtenir par la méthode de Levène. Ces auteurs rapportent trois observations de BIERMÉRIENS traités au moyen de cette vitamine.

Le premier malade prend journellement pendant dix jours douze milligrammes de « Préparation B₂ » seule. On arrête le traitement au bout de ce laps de temps, car

globules rouges et hémoglobine baissent, les quelques réticulocytes antérieurement présents ont disparu.

DIEHL et KÜHNNAU procèdent alors différemment. A ce même malade et à deux autres en même temps, ils administrent quotidiennement pendant 15 jours douze milligrammes de « Préparation B₂ » (correspondant à 92 grammes de levure fraîche) mis à digérer en présence de 70 à 100 centimètres cubes de suc gastrique humain normal, fraîchement prélevé. Le mélange est laissé trois heures à l'étuve à 37°.

Dans les trois cas les résultats furent concordants. A la fin du traitement, le taux des hématies et de l'hémoglobine avaient baissé. Vers le 4^e ou le 5^e jour apparut une crise réticulocytaire minime qui disparut presque aussitôt.

Or, les auteurs font remarquer que STRAUSS et CASTLE, durant leurs recherches, n'avaient employé journellement que 12 grammes de levure pour obtenir une rémission typique. La quantité journalière de 12 milligrammes de vitamine B₂ pure qu'ils ont administrée à leurs malades correspond à 91 grammes de levure, ce qui constitue une dose exceptionnellement riche. Or, l'on sait qu'en fait d'anémie pernicieuse, l'intensité de la rémission dépend de la quantité du produit actif administré. Aussi DIEHL et KÜHNNAU concluent-ils : « On doit admettre que la vitamine B₂ n'est pas le facteur « extrinsèque » de l'hypothèse de CASTLE et STRAUSS. »

Ces travaux remarquables sont confirmés par une observation publiée par deux auteurs anglais, WILLS L. et A. NAISH, Ils rapportent un cas d'anémie pernicieuse

typique, qu'ils ont traitée en lui administrant un mélange de suc gastrique normal et de vitamine B₂ extraite de l'œuf. Ils n'enregistrèrent aucun phénomène de régénération.

Par l'analyse de ces quelques travaux, nous voyons s'affronter deux hypothèses concernant la nature du facteur « extrinsèque » : protéine ou vitamine ? La question n'est pas définitivement tranchée. Mais d'ores et déjà, il semble bien que la vitamine B₂ doive être mise hors de cause.

L'achylie dans l'anémie hypochrome

L'achylie que l'on rencontre au cours de la maladie de BIERMER fut le point de départ des travaux de CASTLE et de ses collaborateurs. Nous avons vu les conclusions auxquelles ils ont abouti.

Les mêmes facteurs peuvent-ils être incriminés dans le mécanisme pathogénique des chlor-anémies ? C'est qu'en effet, au cours de cette variété d'anémies, il est également très fréquent de trouver une absence ou une diminution très notable des trois grands facteurs qui entrent dans la constitution du suc gastrique.

Il y a 36 ans, HAYEM décrivait une variété d'anémie qu'il nomma chlorose dyspeptique. Cette affection a depuis été beaucoup étudiée à l'étranger sous différents noms : là on l'appelle chlor-anémie achylique de KAZNELSON, ailleurs syndrome de FABER, ailleurs encore anémie microcytique de WITT.

Dans la règle, car l'on a depuis décrit des formes mixtes ou de passage, les caractères hématologiques de l'anémie hypochrome achylique sont aux antipodes de ceux de l'anémie pernicieuse.

L'hypoglobulie est modérée, entre 2 et 3 millions ; le taux de l'hémoglobine est très diminué et l'on obtient ainsi une valeur globulaire toujours inférieure à 1, le plus souvent entre 0,20 et 0,60. Le diamètre moyen des hématies est au-dessous de la normale. Les hématies faiblement colorées présentent un centre clair qui leur donne l'aspect d'un anneau. Par ailleurs, temps de saignement et de coagulation, résistance globulaire sont normaux.

L'atteinte du tube digestif cliniquement affirmée par HAYEM a, depuis, été confirmée par tous les auteurs. EINHORN, le premier, en 1903, remarqua que ces malades présentaient une achylie. Knud FABER relatait ce fait en 1909. Depuis, cette achylie a été relevée par maints auteurs dans les innombrables observations qui ont été publiées jusqu'à ces derniers temps (Van LEUWEN, BENEDETTI et CURRADO, METTIER, KELLOG et RINGHART, MEULENGRACHT).

Cette ana ou hypochlorhydrie révèle une atteinte de la muqueuse gastrique comme dans l'anémie pernicieuse. L'existence de cette gastrite a été bien montrée par le Professeur CHEVALLIER et F. MOUTIER qui se sont attachés à étudier les modifications macroscopiques de la muqueuse gastrique au moyen de la gastrophotographie.

Ces auteurs décrivent chez les anémiques hypochromes achlorhydriques une gastrite atrophique essentiellement caractérisée par l'effacement des plis et par l'aspect lisse de la muqueuse.

Ils opposent deux types d'altérations. Dans un premier, l'atrophie est disposée en plaques, assez grandes, au

niveau desquelles la paroi blanche et nacrée paraît très amincie. La limite entre partie saine et partie malade est marquée par de fines arborisations vasculaires. Cette disposition en plaques, selon les auteurs, serait assez rare et se verrait surtout chez les Biermériens.

Par contre, un second type beaucoup plus fréquent, habituel dans l'anémie hypochrome, est caractérisé par une atrophie diffuse pouvant présenter trois degrés d'intensité différente :

— tout d'abord un simple effacement de plis.

— à un degré de plus la muqueuse gastrique apparaît comme parfaitement lisse.

— enfin au maximum la muqueuse est sillonnée de veinules serpentine très visibles, elle est d'une fragilité extrême et saigne au moindre frottement.

Signalons enfin que cette atteinte n'est pas simplement localisée à l'estomac, CHEVALLIER et MOUTIER l'ont également constatée sur toute la hauteur des parois œsophagiennes.

La langue elle-même participe du même processus et si la glossite de HUNTER vraie est l'apanage de la maladie de BIERMER, CHEVALLIER attire l'attention sur la fréquence d'une glossite antérieure rasée au cours des anémies hypochromes : langue dépouillée, papilles aplaties, muqueuse lisse.

Un rapprochement est à faire entre l'anémie pernicieuse et les anémies hypochromes. Elles présentent une communauté de symptômes importants : troubles digestifs, achylie, altérations du tractus digestif. Et cependant les différentes thérapeutiques anti-Biermériennes, y

compris la méthode de CASTLE n'améliorent pas les anémies hypochromes.

Karl SINGER fut frappé par ce fait. « Au point de vue, écrit-il, des fonctions gastriques telles que nous les apprécions par les méthodes usuelles il n'y a cependant pas de différence essentielle entre les deux formes d'anémie ».

Et c'est à chercher une explication à ce problème que cet auteur s'est attaché.

Il prend deux malades, deux femmes. La première, âgée de 44 ans, présente une chlor-anémie achylique typique : taux d'hémoglobine (SAHLI) 31 % ; hématies 3,2 millions ; index colorimétrique 0,48 ; réticulocytes 2 ‰.

La seconde malade est âgée de 55 ans. Elle présente un subictère des sclérotiques et une forte pâleur des muqueuses : taux d'hémoglobine (SAHLI) 19 ; hématies 810.000 ; index colorimétrique 1,19 ; réticulocytes 3 ‰. Anémie pernicieuse évidente, cryptogénétique.

Après avoir fait une transfusion à cette malade, on la met au traitement suivant la méthode de CASTLE. On lui fait ingérer journellement 250 grammes de viande crue pulpée, soumise pendant une heure à 37° à l'action de 80 à 100 centimètres cubes de suc gastrique recueilli après injection d'histamine chez la première malade anémique hypochrome. Sous l'influence de ce traitement, les réticulocytes qui primitivement variaient entre 2 et 4 ‰ commencent à augmenter le dixième jour et atteignent brusquement 41 ‰. Par ailleurs l'hémoglobine monte à 45 % et les hématies atteignent le chiffre de 4,5 millions.

Cette observation très démonstrative, prouve que le principe « intrinsèque » de CASTLE est présent dans la sécrétion gastrique des chlor-anémiques et c'est là la différence fondamentale qui distingue l'achylie des anémies hypochromes de l'achylie des anémies pernicieuses. L'achlorhydropépsie qui est commune aux deux affections n'est que le signe sensible d'une atteinte gastrique également commune à ces deux maladies.

Cette présence du facteur « intrinsèque » dans le suc gastrique des anémiques hypochromes est également confirmée par les travaux de MORRIS qui à son tour a constaté l'activité antianémique puissante de ce suc gastrique dans le traitement des anémies pernicieuses

Etant donné l'importance de ces travaux, nous leur consacrerons un chapitre spécial.

L'Addisine

Nous avons vu que CASTLE n'obtint aucun succès par ingestion de suc gastrique seul. Il conclut à l'intervention nécessaire d'un facteur alimentaire pour obtenir le principe antianémique.

Les mêmes constatations ont été faites par MIDDLETON, par STIEHM et par COGGESHALL. Ce dernier auteur est allé jusqu'à administrer au même malade dix-neuf litres de suc gastrique de chien en dix jours sans efficacité.

GEBHARDT et CARIO ont pensé que la voie d'introduction pouvait peut-être avoir quelque influence sur les résultats. A un Biermérien qui présentait 20 % d'hémoglobine et un million d'hématies, ils ont fait pendant 18 jours consécutifs une injection intra-musculaire de suc gastrique préparé à la dose de deux à trois centimètres cubes. A la fin de ce traitement l'hémoglobine était tombée au taux de 18 % et les hématies étaient aux environs de 900.000.

La cause de cet insuccès, nous la trouvons dans les travaux de MORRIS, SCHIFF, BURGER et SHERMANN.

Ces auteurs pensèrent également que le suc gastrique introduit par voie parentérale dans l'organisme pouvait être actif.

Ils recueillirent donc du suc gastrique, après injection d'histamine, chez des sujets sains. Ils le neutralisèrent en présence de tournesol et après s'être assuré de la stérilité de leur produit, l'injectèrent à un lapin d'abord, à un sujet mourrant de leucémie ensuite. Ni chez l'un ni chez l'autre il ne fut constaté de lésion locale au lieu d'injection. Ils essayèrent également l'introduction de leur produit par la voie veineuse. Mais le choc violent qui suivit l'injection leur fit abandonner cette méthode.

MORRIS et ses collaborateurs firent une injection quotidienne de vingt centimètres cubes de suc gastrique par voie intra-musculaire à un malade atteint d'anémie pernicieuse. La réponse sanguine, mis à part une faible réaction réticulocytaire, fut à peu près négligeable.

Devant pareil résultat, ils émirent alors l'hypothèse que la quantité de suc gastrique injectée était peut-être insuffisante. Mais comme d'autre part ils ne pouvaient sans inconvénients augmenter la quantité de suc gastrique brut à injecter, ils eurent l'idée de lui faire subir une concentration.

Pour ce faire, ils eurent d'abord recours à l'évaporation par la chaleur. L'essai du produit ainsi obtenu amena chez un anémique une augmentation légère des réticulocytes qui atteignirent le taux de 6 %.

La réponse était encourageante, et pensant que, comme CASTLE l'avait déjà montré la chaleur pouvait bien avoir détruit en grande partie, le facteur hémopoïétique, ils cherchèrent une méthode de concentration qui permit d'éliminer la chaleur.

MORRIS, SCHIFF et leurs collaborateurs soumièrent alors du suc gastrique à une évaporation dans le vide, à une température inférieure à 40 degrés. La concentration fut poussée de telle façon que le volume final soit 3 % du volume primitif. Cette évaporation leur demanda entre trois et quatre heures.

Une injection de ce produit représentant 450 centimètres cubes de suc gastrique, à un sujet atteint d'anémie pernicieuse, amena chez lui en trente-six heures une réponse réticulocytaire de 17,6 %. Au bout de douze jours, hémoglobine et hématies s'élevèrent progressivement jusqu'à atteindre au vingt-cinquième jour une augmentation respective de 20 % et de 1,5 millions.

Un autre de leurs malades chez qui les extraits hépatiques ne parvenaient pas au bout de quatre semaines de traitement à faire dépasser le taux de 4,5 millions d'hématies, reçut par voie intra-musculaire le produit de concentration de 300 centimètres cubes de suc gastrique. Les réticulocytes augmentèrent dès le neuvième jour suivant l'injection, tandis qu'au quinzième jour le nombre des hématies parvenait au chiffre de 5,1 millions et le taux de l'hémoglobine atteignait 88 %.

Un troisième malade qui présentait 47 % d'hémoglobine pour un million de globules reçut une injection correspondant à 300 centimètres cubes de suc gastrique. Pour la première fois, le lendemain de l'injection on constatait la présence d'hématies nucléées et, cinq jours après, le taux des réticulocytes atteignait 40 %.

Ces trois observations très démonstratives et beaucoup d'autres encore, puisque les auteurs ont fait plus de

soixante injections, permirent à MORRIS et à ses collaborateurs d'acquiescer la conviction que le principe hémopoïétique est bien contenu dans le suc gastrique normal. Ils conclurent en outre que pour que ce suc gastrique soit actif en injection, il faut lui faire subir une concentration qui a pour but de l'enrichir en principe actif, car ce facteur hémopoïétique semble ne se trouver qu'en très petite quantité dans la sécrétion gastrique.

Pour cette raison sans doute et peut-être aussi obéissant à cette idée que nous avons déjà vue sous la plume de DIEHL et KÜHNAU, à savoir qu'en matière d'anémie pernicieuse les résultats dépendent de la quantité du produit actif administré, MORRIS et SCHIFF augmentèrent la quantité du produit injecté : C'est ainsi qu'à un Biermérien de 55 ans, ils injectèrent le produit de concentration de 5.700 centimètres cubes de suc gastrique. La régénération sanguine fut manifeste, mais retardée, les réticulocytes ne dépassèrent pas 27 %, par contre, ils persistèrent durant quarante-quatre jours et l'amélioration se maintint pendant deux mois.

Ces résultats furent constants au cours des nombreuses observations que ces auteurs ont faites. Ils purent ainsi arriver à un certain nombre de conclusions intéressantes au plus haut point.

La présence dans le suc gastrique humain normal du facteur hémopoïétique ne faisait plus aucun doute. MORRIS et ses collaborateurs en vérifièrent également la présence dans les sucs gastriques du porc, du chien et du cheval,

La concentration amène la formation d'un dépôt que surnage un liquide qui seul contient le principe anti-pernicieux. L'ébullition pendant cinq minutes détruit le facteur stimulant des réticulocytes ; il est également détruit par une chaleur de 40° maintenue pendant quatre jours. Enfin le principe actif est dialysable et soluble dans l'acétone.

Cette dernière propriété a permis à MORRIS et ses collaborateurs de réaliser par la suite un extrait acétonique, légèrement moins actif, mais qui a l'avantage de ne donner localement qu'une légère douleur avec érythème passager, un peu de céphalée, pas de réaction thermique.

C'est qu'en effet, malgré l'addition à leur premier produit de 1 % de percaïne, malgré sa neutralisation, ils voyaient survenir dans les deux heures qui suivaient l'injection une douleur locale qui persistait durant trois jours. Survenait également une induration locale douloureuse à la palpation. Cinq fois la température dépassa 39°/4. Dans deux cas l'injection intra-musculaire fut suivie d'un frisson. Quant à la voie veineuse, elle dut être abandonnée en raison des shocks qu'elle provoquait. Dans un cas, après injection intra-musculaire, les auteurs observèrent un collapsus qui nécessita l'emploi de l'adrénaline. Ils attribuèrent cet accident à l'injection accidentelle dans une veine. Des vomissements et des nausées furent constatés trois fois ; enfin, une céphalée frontale tenace fut relevée chez cinq malades. L'injection fut suivie dans quinze cas d'une réaction vasomotrice périphérique, caractérisée par une rougeur de la face et des mains.

Pour des raisons de commodité, MORRIS et ses collaborateurs ont établi un étalonnage arbitraire. Ils considèrent que le produit de concentration de cent centimètres cubes équivaut à une unité de principe actif, le volume final du produit injecté étant par ailleurs variable. C'est ainsi que dans la dernière observation que nous avons rapportée, les cinquante-sept unités représentant 5.700 centimètres cubes de suc gastrique étaient contenues dans un volume de cinq centimètres cubes de produit injectable.

Qu'elle est la nature du facteur hémopoïétique contenu dans le suc gastrique concentré ? MORRIS et ses collaborateurs ne pensent pas qu'il s'agisse d'un ferment, car contrairement aux propriétés des ferments, l'action du facteur hémopoïétique s'épuise vite. Leur opinion est qu'il s'agit plutôt d'une hormone, qu'ils appellent « Addisine » en souvenir d'ADDISON dont l'anémie pernicieuse cryptogénétique porte le nom en pays de langue anglo-saxonne.

Confirmation et Interprétation des travaux de Morris

Il faut bien avouer que la découverte de MORRIS n'allait pas sans jeter le trouble dans les esprits. C'est qu'en effet, si cet auteur avait vraiment isolé du suc gastrique une hormone ayant pour fonction de présider à l'hématopoïèse, il devenait du même coup extrêmement difficile de donner une explication valable aux expériences de CASTLE dont cependant les succès cent fois répétés étaient incontestables.

C'est à trouver une explication qui conciliât ces deux théories, tout en vérifiant les travaux de MORRIS que se sont alors attaché différents auteurs.

CONNER en juillet 1932 publiait une observation qui confirmait les travaux de MORRIS. Il avait traité avec succès une anémie pernicieuse par injection de suc gastrique normal préalablement distillé dans le vide.

Par cette même méthode WILKINSON n'obtint pas de résultats favorables. Il attribua son échec au fait que le PH du suc gastrique qu'il employa avait été ramené à 7,5 avant concentration,

Les plus importants travaux de contrôle, concernant l'Addisine ont été faits par FOUTS, HELMER et ZERFAS.

Ces auteurs affirmèrent l'efficacité remarquable du suc gastrique concentré dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

Mais, en outre, ils ont pratiqué une ultra-filtration du suc gastrique afin d'essayer de séparer par ce moyen le principe actif des autres ferments. Eventuellement cette méthode pouvait offrir un procédé de concentration à basse température, ce qui est loin d'être négligeable.

FOUTS, HELMER et ZERFAS se sont servis pour leur expérimentation de suc gastrique d'adulte jeune et sain recueilli après injection d'histamine. Nous ne nous étendrons pas sur leurs procédés de concentration et d'ultra-filtration. Notons cependant que leur produit injectable est stérilisé par addition de tri-crésol.

Avant d'exposer leur expérimentation, les auteurs américains font remarquer que le principe actif contenu dans les extraits de foie passe à travers les ultra-filtres qu'ils ont employés. Or de leurs essais combinant la concentration et l'ultra-filtration du suc gastrique, il ressort :

1° que l'ultra-filtration ne permet pas d'isoler le principe actif ;

2° que la concentration fait apparaître le principe actif ou le libère et que la substance qui peut être rendue active par concentration ne passe pas à travers les ultra-filtres ;

3° que par contre, après distillation préalable dans le vide, la plus grande partie du principe actif passe à travers les ultra-filtres,

Aussi doit-on conclure que vraisemblablement le processus de distillation dans le vide crée ou libère le principe hémopoïétique. Enfin ce produit est d'une taille inférieure à celui qui lui donne naissance ou le libère.

Pour expliquer la formation de ce facteur antipernicieux au moyen de la concentration dans le vide, FOUTS, HELMER et ZERFAS proposent trois hypothèses.

Première hypothèse. — Le facteur « intrinsèque » présent dans le suc gastrique agit sur un facteur extrinsèque également présent dans cette sécrétion, soit sous forme de débits épithéliaux ou alimentaires pour les sucs animaux, soit sous forme de substances protéïniques contenues dans le suc gastrique humain. FOUTS et ses collaborateurs pensent également que la vitamine B₂ pourrait fort bien être présente dans le suc gastrique et jouer le rôle de facteur extrinsèque durant la concentration. Nous avons déjà vu combien est douteux le rôle que l'on a voulu attribuer à ce corps chimique défini.

Mais en supposant que le facteur extrinsèque, quel qu'il soit, soit contenu dans le suc gastrique ; comment expliquer l'inactivité de ce suc gastrique administré *per os* après un séjour de quatre heures à l'étuve ?

Les auteurs en suggèrent deux explications possibles :

— ou bien la quantité de ce facteur extrinsèque est trop minime pour une administration par voie buccale ;

— ou bien ce facteur se trouve dans le suc gastrique sous une forme telle qu'un traitement plus actif qu'un simple passage à l'étuve soit nécessaire pour permettre au facteur intrinsèque d'agir sur lui,

Deuxième hypothèse. — FOUTS, HELMER et ZERFAS envisagent en second lieu la production au cours de la concentration dans le vide d'une substance toxique amenant une réponse réticulocytaire par irritation médullaire et destruction sanguine.

Cette substance pourrait être comparée à la phénylhydrazine, puissant hémolytique, mais qui donne une réticulocytose longue et soutenue chez les polycythémiques et les animaux à qui on l'injecte.

Ce facteur irritant pourrait être un produit de dégradation protéinique survenue au cours de la distillation. Et à ce sujet les auteurs rappellent qu'en 1922 FÖBER injecta du lait stérilisé à un anémique. Cette thérapeutique amena une crise réticulocytaire, bientôt suivie d'une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine.

Troisième hypothèse. — FOUTS et ses collaborateurs se demandent enfin si la distillation dans le vide n'a pas pour effet d'activer une hormone gastrique.

Dans ce cas si le principe actif est une hormone, il ressort de leurs travaux qu'elle doit préalablement être activée par distillation ou par séjour pendant deux mois au moins du suc gastrique à la glacière, c'est-à-dire par vieillissement.

De tous ces travaux un fait certain est à dégager. L'activité hémopoïétique du suc gastrique concentré. Comment expliquer cette activité ? Jusqu'à présent, il n'est pas possible d'affirmer quoi que ce soit, et nous devons comme FOUTS et ses collaborateurs nous conten-

ter d'hypothèses plus ou moins satisfaisantes, en attendant que l'une d'elles — ou une autre — se montre comme étant la vérité.

Ajoutons que nous avons nous-mêmes essayé de procéder à une concentration de suc gastrique de porc en vue d'obtenir un produit injectable. En cours de route nous nous sommes malheureusement heurtés à des difficultés techniques telles que nous avons dû ajourner notre expérimentation. Nous regrettons donc de ne pouvoir faire état d'aucun résultat, mais nous sommes convaincus que ce procédé de traitement de l'anémie pernicieuse par suc gastrique concentré, est le seul, à l'heure actuelle, susceptible de donner une amélioration rapide de cette maladie.

Au moment d'achever cette étude et grâce à de persévérants efforts, les difficultés qui font de cette concentration une véritable expérience de laboratoire ont été surmontées, mais en raison de sa longue et délicate préparation, jointe à un prix de revient très onéreux, ce produit ne peut être présentement considéré comme pratiquement utilisable.

Les anémies agastriques et les polyglobulies « hypergastriques »

De tous les travaux que nous venons de passer brièvement en revue, une certitude se dégage : à savoir la participation de l'estomac à l'hématopoïèse.

Pour envisager le problème sous tous ses aspects, nous devons à présent examiner la question des anémies consécutives à une amputation gastrique et en second lieu les polyglobulies par hyperfonctionnement gastrique.

Il est évident que la suppression totale ou partielle de l'estomac, supprimant du même coup la source du principe hémopoïétique, doit entraîner des troubles de la formule sanguine. Que ce soit dans un but thérapeutique chez l'homme, ou expérimental chez l'animal, la gastrectomie réalise ce que l'atrophie gastrique fait au cours de l'anémie pernicieuse.

A la suite des travaux de CASTLE, l'attention des cliniciens a été attirée sur cette autre face du problème. Aussi nombreux sont depuis quelques années les auteurs qui de différents côtés ont publié les résultats de leurs recherches à ce sujet.

Avant de citer les principaux, empressons-nous de dire que la gastrectomie ne donne pas fatalement naissance à une anémie pernicieuse. La plupart des anémies qui ont été constatées sont hypochromes.

MORAWITZ qui proposa le terme d'anémie « agastri-trique » rapporte trois cas de gastrectomie totale qui furent suivis respectivement de maladie de BIERMER, d'anémie pernicieuse aplastique, enfin d'anémie hypochrome grave.

Sur dix gastrectomisés qu'ils examinèrent un an après l'intervention, CASTLE et ses collaborateurs relevèrent trois cas d'anémie pernicieuse.

UNGLEY rapporte le cas d'une femme qui subit une gastrectomie totale pour cancer de l'estomac avec abouchement de l'œsophage à la première portion du duodénum. Une anémie pernicieuse survint chez elle cinq mois après l'intervention.

HURST et GRANDVILLE observèrent une anémie pernicieuse consécutive à une gastro-entérostomie. Elle fut améliorée par l'hépatothérapie.

ROWLANDS et SIMPSON ont également constaté deux cas d'anémie pernicieuse consécutifs à une gastrectomie partielle.

WEINBERG, CONNER, MEULENGRACHT rapportent des cas analogues qu'il serait trop long de citer. Disons cependant que MORLEY affirme avoir vu survenir une anémie pernicieuse chez 50 % des gastrectomisés.

Ce problème des conséquences possibles de la gastrectomie a été étudié expérimentalement. GUTZEIT ayant pra-

tiqué une gastrectomie sur des chiens, vit apparaître chez eux une anémie hypochrome.

Ivy pratiqua la même intervention, mais observa ses chiens durant sept ans. Il ne vit jamais apparaître qu'une anémie hypochrome. Les mêmes constatations furent faites par AARON et BAUER sur des chiens, par BENCE sur des porcs.

En résumé, si chez l'homme la gastrectomie semble de préférence engendrer une anémie pernicieuse, chez l'animal elle est plutôt suivie par l'apparition d'une anémie hypochrome microcytique.

Quant aux nombreux cas d'anémie hypochrome qui ont été rapportés chez l'homme, ils semblent bien n'être consécutifs qu'à une gastrectomie partielle ou même à une gastro-entérostomie. De l'avis presque unanime des auteurs qui les ont observés, ces anémies hypochromes sont tardives ; elles surviennent cinq, six ou sept ans après l'intervention. L'anémie pernicieuse au contraire, survenant après gastrectomie complète, apparaît dans l'année qui suit l'opération.

Qu'une anémie pernicieuse n'apparaisse pas après amputation partielle de l'estomac, ne doit pas surprendre. MEULENGRACHT traitant à part différentes parties de l'estomac, retrouve le facteur hémopoïétique aussi bien dans la muqueuse de l'antrum que dans celle de la région fondique ou de la région pylorique. Dès lors on peut admettre que le segment gastrique qui reste après gastrectomie partielle est suffisant pour permettre une production satisfaisante du facteur hémopoïétique.

Quant à l'anémie hypochrome qui apparaît dans ces

cas, il semble qu'elle puisse être assez facilement expliquée. Charles MARX dans sa thèse relate seize observations de gastrectomisés partiels. Un tubage gastrique fut pratiqué chez chacun d'entre eux suivant la technique de CARNOT et LIBERT. Onze de ces sujets étaient absolument anachlorhydriques. L'acidité totale de leur suc gastrique était très faible. Sachant que la pepsine n'agit qu'en milieu acide, on peut facilement concevoir combien doit être faible le pouvoir peptique du suc gastrique de pareils sujets ; d'où inassimilation très imparfaite de quantités de facteurs nécessaires à l'élaboration des globules rouges (acides aminés, cuivre et fer en particulier).

Jusqu'à présent nous n'avons considéré que les effets produits par la suppression ou la diminution du facteur gastrique hémopoïétique. Que l'on considère ce facteur comme une hormone ou comme une sorte de complément nécessitant l'adjonction d'un autre facteur extrinsèque, il est logique de penser qu'une production exagérée de ce principe doit entraîner des troubles d'ordre inverse, c'est-à-dire une hyperglobulie. Ainsi il y aurait place dans la pathologie gastrique pour un dysfonctionnement à double effet analogue aux dysfonctionnements thyroïdiens, surrénaux ou pancréatiques.

Récemment les Professeurs CARNOT et CAROLI publiaient à ce sujet une observation d'un intérêt considérable.

Ils ont observé un malade porteur d'un ulcère du duodénum avec hyperchlorhydrie, sans splénomégalie, sans hypertension, mais qui présentait une polyglobulie

à 8,5 millions et 120 d'hémoglobine. Au cours d'une poussée douloureuse évolutive de l'ulcus, les hématies atteignirent le chiffre de 14 millions. L'aggravation des symptômes ulcéreux décida les auteurs à faire pratiquer une gastrectomie, au cours de laquelle le malade succomba, les privant des résultats démonstratifs que cette intervention leur eut peut-être apportés.

CARNOT et CAROLI rapprochent leur observation d'une autre qui fut publiée par MALLER. Il s'agissait d'un malade de 42 ans porteur d'un ulcus duodénal avec hyperacidité gastrique, présentant 8.870.000 globules rouges et 97 % d'hémoglobine. La gastrectomie amena la guérison du syndrome sanguin et entraîna même une anémie légère.

HITZENBERGER, de Vienne, rapporte quelques cas analogues des plus démonstratifs.

Les auteurs italiens ont également souligné assez fréquemment la polyglobulie au cours des ulcus duodénaux avec hyperacidité gastrique. MARIANO et PLACEO trouvent l'hyperglobulie dans 90 % des cas, tandis qu'ALLODI et GRIVA ne la signalent que dans 50 % des cas.

Qu'il existe une erythrémie d'origine gastrique, cela ne semble guère douteux. L'observation de MALLER à ce point de vue est entièrement probante. Ces faits sont à rapprocher de certains résultats obtenus par MORRIS et ses collaborateurs, qui par injection d'Addisine ont obtenu dans quelques cas une hyperglobulie.

Quel est le facteur gastrique en cause ? Avec MARIANO il est logique d'admettre que cette erythrémie est sous la dépendance d'une production exagérée du principe

de CASTLE. Nous avons vu en effet, qu'il ne saurait être question d'attribuer aux ferments et à l'acide chlorhydrique un pareil rôle hémopoïétique. Avec HITZENBERGER il faut admettre une dissociation entre la fonction chlorhydropeptique de l'estomac et sa sécrétion du facteur hémopoïétique. Nous avons du reste vu cette dissociation solidement établie par les travaux de KARL SINGER et de WILKINSON et KLEIN. C'est du reste ce qui permet d'expliquer les cas assez fréquents d'erythrémie avec achylie. Aussi, écartant une hyperchylie qui n'a rien à voir dans la genèse de ce syndrome, proposons-nous la dénomination d'erythrémie « **hypergastrique** » en opposition aux anémies dites « **agastriques** ».

Comment expliquer qu'un ulcus duodéal puisse entraîner une hypersécrétion du principe antianémique ? L'irritation de voisinage produite par l'ulcus entraîne une hyperproduction d'acide chlorhydrique et de pepsine ; pourquoi ne pas admettre que toutes les fonctions gastriques participent de ce même processus ?

HITZENBERGER chez son malade obtint une amélioration de la polycythémie par drainage permanent du suc gastrique au moyen d'un tube laissé à demeure. Par là même était supprimé l'excès du principe hémopoïétique.

Comment expliquer l'amélioration passagère obtenue par CARNOT et CAROLI au moyen de la cure d'alcalinisation ? Il ne nous vient pas à l'idée qu'un alcalin de la nature de ceux que l'on donne en pareil cas, ait pu détruire l'excès du principe du CASTLE en cause. Nous avons vu MORRIS, puis FOUTS neutraliser leurs solutions sans en détruire l'activité. Nous pensons plus volontiers

qu'en saturant l'excès d'acidité du suc gastrique, la cure alcaline prolongée a amené une sédation des phénomènes réactionnels de la muqueuse gastrique en supprimant une cause d'irritation locale.

Le facteur antianémique gastrique et le rôle du foie

Nous avons vu au début de ce travail que MÉANS, collaborateur de MINOT et MURPHY, disait du foie qu'il constituait le traitement spécifique de l'anémie pernicieuse.

Il est certain que la thérapeutique par le foie et ses extraits possède à son actif de très brillants résultats. Ces résultats ont depuis été égalés, voire même surpassés par la thérapeutique gastrique. Dès lors il est permis de se demander le pourquoi de l'activité de l'hépatothérapie, si vraiment c'est l'estomac qui préside à l'élaboration du facteur antianémique.

Aussi à la lumière de récents travaux l'affirmation de MÉANS pourrait-elle paraître beaucoup moins osée que lorsqu'il l'écrivit.

A l'heure actuelle en effet de très fortes présomptions tendraient à faire croire que le principe actif du foie n'est autre que celui-là même qui est élaboré par l'estomac.

RICHTER conclut formellement à une fonction réservoir du foie, affirmation qui cadre bien avec les idées de MINOT et MURPHY qui pensent que le facteur antianémique existe à l'état libre dans cet organe.

BENCE croit que le facteur gastrique est une hormone. Il essaye de prouver que c'est bien elle qui est mise en réserve dans le foie et lui donne ses propriétés antianémiques. Pour cela il fait à plusieurs porcs une gastrectomie totale. Il les sacrifie ensuite à des dates échelonnées et fait un extrait à partir de leur foie. Ces extraits sont injectés à des Biermériens. BENCE constate que l'activité de ces extraits va diminuant, pour finalement devenir nulle à mesure que l'on s'éloigne davantage de la date à laquelle a été pratiquée la gastrectomie.

IVY et KIM ont réalisé une expérimentation un peu différente chez l'homme.

Ils ont deux Biermériens qui meurent. L'un a été traité par le foie de veau mais succombe à une septicémie intercurrente. L'autre n'a pas été traité. A partir du foie de ces deux malades les auteurs préparent un extrait injectable. Administré à d'autres anémiques l'extrait de foie du sujet traité au foie de veau se montre très actif, alors que l'extrait de foie du sujet non traité se montre complètement inactif.

KARL SINGER pense également que l'activité antianémique du foie s'explique par la mise en réserve dans cet organe du principe qui préside à l'hématopoïèse. Le foie aurait pour fonction de libérer ce facteur au fur et à mesure des besoins de la régénération sanguine.

Essais d'interprétation de la fonction hémopoïétique de l'estomac

L'étude plus approfondie de la question des anémies pernicieuses durant ces cinq dernières années vient, comme nous venons de le voir, de donner un nouvel essor aux théories digestives qui prétendent l'expliquer.

Le rôle de l'estomac dans la détermination des anémies pernicieuses cryptogénétiques ne semble plus douteux. La preuve en est donnée par l'activité thérapeutique des extraits gastriques et surtout du suc gastrique. Cette thérapeutique est aujourd'hui classique.

L'achylie que l'on a tout d'abord incriminée dans la genèse de l'anémie pernicieuse, semble en réalité n'y jouer qu'un rôle de second plan. Elle constitue un signe sensible de l'atteinte gastrique caractérisée par une atrophie de la muqueuse. Cette lésion entraîne en effet fréquemment une diminution de la sécrétion des ferments (l'achylie), mais surtout une suppression plus ou moins complète de la production du facteur « intrinsèque » de CASTLE. C'est ce facteur qui continuellement élaboré par la muqueuse gastrique toute entière et agissant sur un apport externe alimentaire (très vraisemblablement de

nature protéinique) donne naissance à un principe hémopoïétique. Ce principe qui est un stimulant direct de la moelle osseuse, est emmagasiné dans le foie qui a pour fonction essentielle de présider à sa distribution dans l'organisme suivant les besoins de l'hématopoïèse. On le retrouve également dans différents viscères tels que le rein et le cerveau.

Quelle en est la nature ? Il est encore très difficile d'y répondre. Il n'est sûrement pas de nature protéinique car il subsiste dans les extraits désalbuminés de foie. Il est également différent du facteur intrinsèque de CASTLE puisqu'il est ultra-filtrable, alors que le facteur gastrique ne l'est pas.

Comment classer ce principe hémopoïétique ? En l'état actuel de nos connaissances, sa nature chimique est inconnue. Il paraît difficile de le ranger dans la catégorie des hormones ou des ferments. Tout se passe en réalité comme si l'estomac sécrétait une pré-hormone qui ne trouve son activité qu'après activation par un autre facteur normalement contenu dans l'alimentation.

La découverte de ce principe hémopoïétique a permis de comprendre le mécanisme pathogénique de l'anémie pernicieuse. Mais nous ignorons toujours à quoi est due cette atrophie gastrique, première lésion en date, qui précède et parfois de longtemps le début clinique de l'anémie. Tout au plus peut-on préciser que cette atrophie gastrique semble avoir un caractère familial dans certains cas.

Cependant si la thérapeutique par la méthode de CASTLE donne d'excellents résultats, il ne faudrait pas

en conclure que toutes les anémies pernicieuses sont guéries par ce traitement. CASTLE lui-même dans ses nombreux essais rencontra des cas résistants à sa thérapeutique.

Nous avons nous-mêmes eu un demi-échec dans un cas très intéressant (Observation I). Il s'agissait d'une malade qui pendant un an avait été traitée par le foie et ses extraits sans que jamais aucune amélioration ne fut enregistrée (le seul effet de la thérapeutique hépatique avait été de faire apparaître une éosinophilie abondante : (36 éosinophiles).

Nous avons donc essayé de traiter cette malade suivant la méthode de CASTLE. Nous nous sommes servis pour cela d'un suc gastrique de porc commercial avec lequel le D^r DESTRÉES, de Nice, par la même méthode, a réussi à maintenir pendant trois ans deux Biermériens à un taux d'hématies voisin de la normale.

Nous avons traité cette malade pendant un mois. Au sixième jour du traitement sont apparues des hématies nucléées, jamais auparavant il n'en avait été constatées. Au bout d'un mois les globules rouges avaient augmenté de 510.000 mais ne parvenaient pas à dépasser 3.260.000. Cette amélioration est certes appréciable chez une malade qui ne réagissait à aucune thérapeutique, mais elle est loin des beaux succès de CASTLE par la même méthode.

Aussi est-il permis de se demander pourquoi cette malade qui cependant présente une anémie pernicieuse certaine réagit si mal à un traitement qu'on serait tenté d'appeler spécifique. Une seule explication semble logique. Le facteur hémopoïétique gastrique ne doit pas être

seul en jeu dans les phénomènes de la régénération globulaire. C'est l'avis de HURST qui admet la présence dans le suc gastrique d'un facteur nécessaire à la formation des globules rouges, « l'hémopoïétine ». Il y ajoute en outre une « neuropoïétine » qui présiderait à la formation des neurones ; mais aussi le suc gastrique aurait un rôle antiseptique de premier plan par son acidité et surtout un rôle capital dans l'assimilation du fer en particulier.

Il est bien certain que l'on a beaucoup trop perdu de vue l'importance des ferments gastriques dans l'assimilation des différents facteurs apportés par l'alimentation. Et c'est ici que l'achylie joue certainement un rôle. Depuis longtemps le Professeur FIESSINGER soutient qu'à côté de la carence en charpente globulaire au cours des anémies pernicieuses, existe également une carence hémoglobinique. On sait l'importance du fer, du cuivre, des vitamines dans cet ordre de fait. L'assimilation de ces différentes substances est fortement entravée par l'achylie. L'estomac d'un anémique pernicieux est incapable d'assumer les transformations nécessaires au passage dans l'organisme de quantités de facteurs contenus dans l'alimentation.

WILKINSON et ISRAELS viennent de décrire sous le nom d'anémies « **achrestiques** » (α — χρῆται — utiliser) six cas d'anémie qui ne réagissent pas ou fort peu aux traitements hépatiques ou gastriques. Et ils attribuent ces anémies à un défaut d'utilisation par l'organisme de substances variables et multiples nécessaires à l'hématopoïèse.

Nos Observations I et II s'en rapprochent par plus d'un côté.

Aussi à la lumière de ces données nouvelles, encore très imprécises certes, mais certaines, on peut se demander s'il n'y aurait pas lieu de procéder à un regroupement dans le cadre des anémies.

Par plus d'un côté on serait tenté de ranger bon nombre d'anémies dans le cadre des maladies de la nutrition. Il est logique de se demander si pour les anémies, comme pour le diabète par exemple, il ne faut pas admettre des atteintes variables des différents équilibres nutritifs en jeu ? Pareille conception aurait pour avantage d'expliquer ces demi-insuccès de l'hépatologie ou de la gastrothérapie d'une façon satisfaisante pour l'esprit.

Cela permettrait également d'expliquer d'une façon assez satisfaisante l'origine de beaucoup d'anémies dites hypochromes et non pernicieuses, mais en réalité de gravité certaine (Observation III) par une inutilisation de certains facteurs nécessaires à une hématopoïèse complète.

Ainsi tomberait cette barrière assez artificielle que l'on a voulu créer entre anémies hyper et hypochromes. Il serait plus logique de revenir à la vieille conception française, assez vague, mais répondant à une réalité clinique, qui distinguait des anémies graves et des anémies bénignes.

Si la déglobulisation est due à une absence ou une insuffisance du facteur gastrique hémopoïétique, la gastro et l'hépatothérapie transformeront cette anémie en anémie bénigne,

Si au contraire l'anémie est due à une inutilisation complète des substances telles que le fer, le cuivre, les vitamines, pour ne citer que les principales, on aura une anémie grave.

Toutefois, dans toute anémie pernicieuse, l'atteinte gastrique existe. Cette atteinte est primitive. C'est la lésion gastrique qui conditionne l'anémie. Mais à côté de l'insuffisance du facteur hémopoïétique, il faudra toujours envisager une insuffisance d'assimilation des apports externes qui sont nécessaires à l'organisme. Cette inutilisation semble constante mais d'intensité variable, d'où suivant la participation plus ou moins grande de chacun des deux facteurs que nous venons d'envisager les résultats plus ou moins bons de l'hépat et de la gastrothérapie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

*Anémie pernicieuse cryptogénétique
réagissant mal au traitement par le foie et par la méthode
de CASTLE*

M^{me} Suzanne B..., 33 ans, couturière, est hospitalisée le 5 mars 1934, salle Dupré, service du D^r BÉNARD, à Laënnec.

Cette malade présente depuis quelque temps une asthénie extrême avec dyspnée d'effort, un œdème malleolaire léger.

Dès l'abord, on est frappé par la pâleur de sa face et de ses muqueuses labiales et conjonctivales. Cette pâleur est apparue très progressivement.

A l'examen on trouve un foie de dimensions normales, mais légèrement sensible à la palpation. La rate n'est ni palpable, ni percutable.

L'auscultation cardiaque ne révèle aucun bruit anormal. La tension artérielle prise au VAQUEZ est à 11-6.

L'examen de l'appareil pulmonaire est entièrement normal.

Aucun trouble digestif, mis à part une anorexie légère. La dentition est bonne. Il n'existe pas d'hémorragies gingivales.

Les réflexes tendineux sont normaux. Pas de signe de BABINSKY. Pas d'ARGYL-ROBERTSON.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le toucher vaginal permet de sentir un col normal, sans corps utérin (hysterectomie subtotale en 1926 pour salpingite bilatérale).

On pratique alors quelques examens complémentaires.

Urée sanguine : 0,56 %.

Temps de coagulation : 15'.

Temps de saignement : 8'.

Une numération sanguine est faite qui donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.500.000.

Globules blancs : 3.000.

Hémoglobine : 80 %.

Valeur globulaire : 1,6.

Plaquettes : 65.000.

Polys	{	neutros : 62 %.
		éosinos : 0,6 %.
		basos : 2 %.

Lymphocytes : 11 %.

Moyens monos : 16 %.

Grands monos : 4 %.

Formes de transition : 4 %.

On note en outre une aniso-cytose marquée, avec poikilocytose et polychromatophilie.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse s'imposait.

L'interrogatoire de la malade ne permit pas d'en trouver une étiologie quelconque.

Aucune intoxication ne pouvait être invoquée. La recherche des parasites dans les selles, pratiquée à plusieurs reprises fut toujours négative. La radioscopie ne révéla aucune anomalie digestive.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique fut porté.

On pratiqua alors un examen du suc gastrique recueilli à jeun avant et après injection d'histamine.

Les 25 centimètres cubes de suc gastrique recueillis à jeun ne contenaient pas d'Hcl et l'acidité totale était de 0,18 ‰.

L'injection d'histamine permit de recueillir 250 centimètres cubes de suc gastrique, dont l'analyse donna les résultats suivants :

Hcl libre : 0,62 ‰.

Acidité totale : 1 gr. 07 ‰.

Pouvoir peptique : 13 $\frac{m}{m}$ au tube de NETTE.

Pas de sang dans le liquide de tubage. On met alors la malade au traitement par le foie de veau.

Du 10 au 18 mars 1934, elle prend quotidiennement 200 gr. de foie de veau cru.

Du 18 mars au 19 mai on lui administre une ampoule quotidienne d'Hépatrol, puis d'Héparmene.

Le 16 mai 1934, une numération donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.120.000.

Globules blancs : 5.700.

Hémoglobine : 90 %.

Du 19 mai au 8 juin, on redonne à la malade 200 gr. par jour de foie de veau cru. Et du 11 au 24 juin, une ampoule d'Hépacrine et deux ampoules d'Héparmene par jour.

Une numération du 16 juin donne :

Globules rouges : 3.320.000.

Globules blancs : 6.700.

Hémoglobine : 90 %.

Polys { neutros : 40 %.
 } éosinos : 32 %.

Lymphocytes : 8 %.

Moyens monos : 15 %.

Grands monos : 2 %.

Formes de transition : 3 %.

A cette date, la malade rentre chez elle. Elle est malgré tout incapable de reprendre ses occupations. Elle continue à prendre quotidiennement une tranche de foie de veau très légèrement frit.

Se sentant toujours très fatiguée, incapable du moindre travail, la malade entre à nouveau dans le service le 23 novembre 1934.

A cette date, on trouve 3.570.000 globules rouges et 9.800 globules blancs avec 90 % d'hémoglobine.

Durant dix jours on lui administre 2 cuillerées à soupe par jour de suc gastrique de porc avec un régime alimentaire normal. Néanmoins, le 10 décembre, on ne trouve plus que 2.870.000 globules rouges.

Devant ce résultat on reprend le traitement par l'Hépar-mone : deux ampoules par jour du 15 décembre 1934 au 7 février 1935.

Le 16 février : Globules rouges : 2.594.000.

Du 26 février au 15 mars on fait boire à la malade deux ampoules par jour de Gasthrema. Et cependant le 16 mars les hématies ont encore diminué : 2.340.000.

Du 17 au 31 mars la malade prend à nouveau deux ampoules par jour d'Hépatrol.

Enfin à partir du 1^{er} avril et pendant un mois, on soumet la malade au traitement de CASTLE. Tous les jours elle ingère un mélange de 100 à 120 gr. de viande de bœuf crue et pulpée mélangée à 4 cuillerées à soupe de suc gastrique de porc. Le mélange est maintenu une heure à l'étuve à 37°.

Le 10 avril 1935, après dix jours de traitement, une numération est pratiquée ; elle donne :

Hématies : 2.600.000.

Globules blancs : 3.600.

Hémoglobine : 90 %.

Mais pour la première fois on relève la présence sur la lame de quelques rares hématies nucléées. Au bout d'un mois de traitement on a le résultat suivant :

Globules rouges : 3.260.000.

Globules blancs : 4.800.

Hémoglobine : 90 %.

Polys	{	basos : 1,3 %.
		neutros : 46 %.
		éosinos : 16 %.

Lymphocytes : 9 %.

Grand monos : 22,6 %.

Moyens monos : 2 %.

Formes de transition : 3 %.

On ne trouve plus d'hématies nucléées.

L'anisocytose et la poikilocytose sont toujours très accentuées.

OBSERVATION II

(Extraite de la Thèse de J. MOREAU)

Anémie pernicieuse réagissant mal au traitement par le foie et les extraits gastriques

M. M..., employé aux chemins de fer d'Orléans, revient dans le service pour la troisième fois. Les premières manifestations du mal, en juillet 1928, furent constituées par de l'anorexie, de la faiblesse, des bourdonnements d'oreille à type d'élancements, des œdèmes malléolaires. Elles persistent trois semaines, et de retour à Paris le malade est hospitalisé à Cochin le 13 septembre 1928. Des examens d'urines, de sang, de selles restent négatifs. Une numération globulaire faite le 12 octobre montre un état anémique grave : 760.000 globules rouges et 3.000 globules blancs. Le malade est traité par le foie de veau à la dose de 200 grammes par jour. Le traitement est suspendu pendant quelques jours à la suite d'une diarrhée et d'une congestion pulmonaire.

L'amélioration se fit sentir puisque les globules rouges s'élevèrent de 820.000 le 28 octobre 1928, à 2.540.000 le 4 décembre 1928.

Une numération ultérieure du 25 janvier 1929 donne 4.100.000 globules rouges.

Le malade rentre chez lui. Il continue à prendre 150 gr. de foie de veau trois fois par semaine.

En mars 1930, on note une nouvelle rechute, caractérisée par la réapparition des mêmes symptômes. Malgré l'institution d'un traitement hépatothérapique (il fut un des premiers traités par les extraits hépatiques), aucune amélioration ne survenant, il entre pour la deuxième fois dans le service.

Une numération globulaire faite le 16 mai 1930, donne 840.000 globules rouges par millimètre cube. Des injections intra-musculaires d'extraits hépatiques sont alors faites et le nombre des globules rouges s'élève, passant en huit jours, du

20 au 28 mai 1930, de 960.000 à 1.460.000 ; le 31 mai on note 2.060.000 hématies.

Mais le 1^{er} juin le malade fait un abcès de la cuisse avec température à 40°. Les globules rouges retombent à 1.900.000. On reprend le traitement par les extraits hépatiques en ingestion et le malade quitte le service le 3 juillet 1930 avec 3.480.000 hématies par millimètre cube.

Jusqu'en septembre 1931, M. M... prend chez lui de temps à autre du foie cru et entre temps des extraits hépatiques.

Mais il est bientôt repris de lassitude extrême, de bourdonnements d'oreille et d'anorexie, tous phénomènes qu'il reconnaît bien pour les avoir éprouvés lors de ses deux rechutes précédentes. Son état s'aggravant il entre à nouveau dans le service le 28 janvier 1932.

Examen clinique le 25 janvier 1932.

Organes hématopoïétiques. — Le foie n'est pas augmenté de volume, on ne note aucun point douloureux dans l'hypocondre droit.

La rate percutable n'est pas douloureuse. Ses dimensions paraissent normales. L'exploration des territoires ganglionnaires n'a rien révélé de particulier.

Appareil digestif. — La langue est saburrale, l'haleine est très désagréable. L'abdomen est souple, le malade va régulièrement à la selle. L'appétit a sensiblement diminué.

Des examens du tube digestif et des selles répétés, ont toujours été négatifs.

Appareil circulatoire. — Les bruits du cœur sont assourdis. Dans la région méso-cardiaque existe un souffle organique d'intensité variable.

La tension au VAQUEZ est de 12,5. Le pouls bat à 60.

Temps de saignement : 4' 1/2.

Appareil respiratoire. — Aucune modification du murmure vésiculaire.

Système nerveux. — Les reflexes rotuliens et achilléens sont normaux. Les réflexes d'accommodation à la distance et à la lumière sont conservés. Pas de troubles de la sensibilité superficielle ou profonde.

Le 30 janvier 1932. — Nous traitons le malade uniquement par les extraits gastriques à la dose de 30 gr. par jour. Le malade est à un régime normal.

Cependant les hématies continuent à diminuer rapidement. Une numération du 28 janvier donnait 1.980.000 globules rouges ; le 4 février on ne trouve plus que 1.500.000 globules par millimètre cube.

Le 6 février 1932. — On augmente la quantité des extraits gastriques que l'on porte à trois cuillerées à potage.

Malgré le traitement la chute des hématies se poursuit et le 12 février 1932 une numération donne les résultats suivants :

Globules rouges : 900.000.

Globules blancs : 5.400.

Hémoglobine : 55 %.

Poïkylocytose et anisocytose.

Devant cet état grave, du 13 au 16 février, on fait une injection quotidienne intra-veineuse d'extrait hépatique. Ces injections sont suivies d'un choc malgré désensibilisation préalable suivant la méthode de BESREDKA et administration de quelques gouttes d'adrénaline au millième avant chaque injection. A chaque injection le malade éprouvait une angoisse respiratoire avec sensation de constriction thoracique. Il avait l'impression de perdre connaissance et sa vue se brouillait.

Les extraits gastriques que l'on avait arrêtés le 13, furent repris le 17 février et depuis ce jour le malade ne fut plus soumis qu'à cette thérapeutique.

La crise érythropoïétique se manifeste le 17 février 1932 : Globules rouges : 1.520.000.

A partir du 17 février le malade prit dans du bouillon 75 grammes de viande crue hachée. A cette date le malade pèse 87 kgs 100.

Puis les hématies continuèrent à monter et le 25 février 1932 le malade avait :

Globules rouges : 2.060.000.

Globules blancs : 9.800.

Hémoglobine : 75 %.

Poïkylocytose et anisocytose.

Le 23 février : poids 86 kgs 800.

Le 2 mars. — L'amélioration se poursuit ; le malade a un visage coloré. L'appétit est revenu, la fétidité de l'haleine a disparu, les bourdonnements d'oreille ont cessé.

Les bruits du cœur sont mieux frappés. Le souffle anémique persiste. Le pouls est à 70. La tension artérielle au VAQUEZ est à $12 \frac{1}{2}$ - 6. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le 5 mars 1932. — Une nouvelle numération globulaire montre :

Globules rouges : 2.960.000.

Globules blancs : 5.200.

Hémoglobine : 80 %.

Polys neutros : 55 %.

Polys basos : 1 %.

Polys éosinos : 10 %.

Moyens monos : 21 %.

Grands monos : 4 %.

Lymphocytes : 8 %.

Formes de transition : 8 %.

Poïkylcytose et anisocytose.

Le malade amélioré rentre chez lui.

OBSERVATION III

*Anémie hypochrome grave, devenant secondairement
hyperchrome, chez un syphilitique présentant
une colite hémorragique*

M. L..., 63 ans, menuisier est hospitalisé le 23 avril 1934 dans le service du D^r PROUST. Il présente une constipation opiniâtre avec pâleur très accentuée. Après différents examens complémentaires, on écarte le diagnostic de néoplasme colique auquel l'on avait tout d'abord pensé et le malade sortant est adressé à la consultation du D^r BÉNARD.

Mais ne souffrant pas il cesse de se soigner et reste chez lui jusqu'au mois de septembre. A cette époque, il remarque la présence dans ses selles de caillots sanguins assez volumineux. Inquiet, le malade se présente à la consultation. Un examen de selles pratiqué ne révèle la présence d'aucun parasite.

Toutefois, la constipation de ce malade devient bientôt très pénible. Il entre à l'hôpital au début de novembre.

Il présente alors une asthénie considérable. Son visage et ses mains sont d'une pâleur extrême. Les muqueuses sont exsangues.

A l'examen on relève l'existence d'un souffle systolique léger s'entendant également à la pointe. La tension artérielle est à 13-6.

La dentition est mauvaise. L'abdomen légèrement tendu est souple. Le foie est de volume normal. La rate n'est pas palpable, mais percutable sur trois travers de doigts.

Les réflexes tendineux des membres inférieurs, les réflexes crémastériens et cutanés abdominaux sont normaux.

Pas de signe de BABINSKY. Pas d'ARGYL-ROBERTSON.

Un toucher rectal pratiqué ne révèle rien d'anormal.

Le Wassermann est fortement positif. Une numération pratiquée à la date du 8 novembre 1934, donne les résultats suivants :

H. C.

5

Globules rouges : 1.722.000.

Globules blancs : 6.000.

Hémoglobine : 30 %.

Valeur globulaire : 0,9.

Brusquement, le 13 novembre, il présente des hémorragies rectales de sang rouge, survenant après la défécation. Aucune lésion locale. Pas d'hémorroïdes. Les hémorragies cessent sous l'influence de l'Anthema et le malade est mis à un traitement spécifique cyanuré.

Vers le milieu de décembre, nouvelles hémorragies rectales, durant 8 jours. Le malade en sort très fatigué et très pâle et le 27 décembre 1934, on fait une nouvelle numération qui donne :

Globules rouges : 1.554.000.

Globules blancs : 4.000.

Hémoglobine : 10-20 %.

Anisocytose et poikilocytose légère.

Du 5 au 13 janvier on fait prendre au malade 150 gr. de foie de veau cru par jour avec de la limonade chlorhydrique. On est obligé de supprimer le foie le 13 janvier car de nouvelles hémorragies rectales se produisent.

On remplace le foie par deux ampoules d'héparcrine.

Après quelques jours de ce traitement, le 18 janvier, les globules rouges sont montés à 2.140.000, le taux de l'hémoglobine à 30 %.

Un examen du chimisme gastrique pratiqué à ce moment donne :

Acidité totale : 0,11 ‰.

Hcl libre : 0.

Du 31 janvier au 12 février on continue à administrer au malade trois ampoules d'héparmone par jour avec 25 centigrammes de caseinate de fer.

Le 13 février débute une nouvelle crise de colite marquée par des hémorragies un peu moins abondantes que d'habitude.

Le temps de saignement est de 1' 30".

Temps de coagulation : 7'.

A la suite de ces hémorragies une nouvelle numération indique une diminution des hématies ; on ne trouve plus que 1.904.000 globules rouges pour 30 % d'hémoglobine.

Mais à partir de ce moment, les hémorragies cessent. L'état général s'améliore. L'appétit revient, le malade commence à se lever et une numération du 23 mars montre ce changement profond de la formule sanguine :

Globules rouges : 2.334.000.

Globules blancs : 7.440.

Hémoglobine : **70** %.

Polys neutros : 63 %.

Polys éosinos : 6 %.

Lymphocytes : 8 %.

Moyens monos : 12 %.

Grands monos : 2 %.

Baso-mycocytes : 5 %.

Formes de transition : 4 %.

OBSERVATION IV

Anémie pernicieuse cryptogénétique chez une malade présentant un chimisme gastrique normal

Sœur M..., âgée de 46 ans, présente une anémie pernicieuse diagnostiquée depuis le début de 1933. Elle est traitée alternativement par le foie de veau et par des extraits hépatiques. Moyennant quoi elle conserve un état général satisfaisant.

Une numération du 8 novembre 1933 donne :

Globules rouges : 3.020.000.

Globules blancs : 5.900.

Hémoblogine (Gœwers) : 80 %.

Valeur globulaire : 1,32.

Anisocytose, Poïkylocytose, Polychromatophilie

Le 14 février 1934 :

Globules rouges : 2.960.000.

Globules blancs : 5.260.

Hémoglobine : 75 %.

Valeur globulaire : 1,23.

Le 30 novembre 1934 :

Globules rouges : 3.810.000.

Hémoglobine : 90 %.

Le 6 avril 1935. — Cette malade présente alors un état général satisfaisant. Elle est toujours très pâle, mais mène une vie à peu près normale.

A l'examen, ni gros foie, ni grosse rate. Aucun trouble digestif. La dentition est entièrement artificielle.

L'auscultation cardiaque permet d'entendre un souffle systolique de la pointe très léger, probablement souffle anémique, car cette malade ne présente aucun antécédent rhumatismal. Jamais de température.

Les réflexes sont normaux.

Il n'existe pas d'hémorragies.

Toutefois, les règles sont longues, durent de 8 à 10 jours.

Le temps de saignement est de 3'.

Le temps de coagulation de 12'.

Cette malade, à l'heure actuelle, présente la formule suivante :

Globules rouges : 2.640.000.

Globules blancs : 6.300.

Hémoglobine : 75 %.

Valeur globulaire : 1,42.

Polys neutros : 65 %.

Polys éosinos : 1 %.

Lymphocytes : 3 %.

Moyens monos : 25 %.

Grands monos : 2 %.

Formes de transition : 4 %.

En même temps que cette numération nous avons pratiqué un tubage gastrique chez cette malade à jeun.

Nous avons retiré 25 centimètres cubes de suc gastrique acide au tournesol, dont l'analyse a donné :

Hcl libre : 1,33 gr. ‰.

Acidité totale : 2,46 gr. ‰.

Nous avons ensuite fait une injection d'un milligramme d'histamine. La sécrétion a été lente, peu abondante. Nous avons recueilli 75 centimètres cubes de suc gastrique acide au tournesol. L'analyse chimique de ce suc gastrique nous a donné les résultats suivants :

Hcl libre : 2,79 gr. ‰.

Acidité totale : 3,72 gr. ‰.

CONCLUSIONS

1° Une sécrétion gastrique normale est utile pour une bonne hématopoïèse.

La plupart des anémies pernicieuses sont dues à un trouble profond de cette sécrétion.

2° La régénération globulaire est commandée essentiellement par un principe hémopoïétique dont l'existence résulte de constatations expérimentales et cliniques.

3° Ce principe provient de l'interaction de deux facteurs : l'un intrinsèque sécrété par l'estomac, l'autre extrinsèque contenu dans l'alimentation.

4° Le facteur intrinsèque est de nature chimique indéterminée. Il n'est pas de nature albuminoïde. Ce n'est pas un ferment. Peut-être s'agit-il d'une pré-hormone ou d'une diastase. Il est indépendant de la pepsine, de l'acide chlorhydrique, et du lab-ferment.

5° Le facteur extrinsèque est probablement de nature protéinique.

6° Le principe hémopoïétique est emmagasiné dans différents viscères, surtout dans le foie, accessoirement dans le rein et dans le cerveau,

7° Ce principe hémopoïétique peut être extrait du suc gastrique des omnivores par concentration dans le vide. Son utilisation pratique est actuellement très difficile, mais constitue peut-être une méthode thérapeutique de l'avenir.

8° Il existe des anémies pernicieuses qui ne réagissent ni à l'hépatothérapie, ni à la gastrothérapie.

9° Ces anémies semblent relever d'une inassimilation de substances variées : fer, cuivre, acides aminés, vitamines.

10° Cette inabsorption est favorisée par l'achylie.

11° Les anémies pernicieuses représentent peut-être un cadre d'attente qui devra être démembré.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse,*
N. FIESSINGER.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AZERAD. — *De l'opothérapie hépatique à l'opothérapie gastrique. L'estomac glande à sécrétion interne* (Annales de Thérapie Biologique, 15 janv. 1935).
- AUBERTIN (Ch.). — *Anémie pernicieuse. Traitement par les préparations d'estomac desséché* (Année Médicale Pratique, Paris, 1931, p. 29).
- *Traitement des anémies graves par les extraits gastriques* (Année Médicale Pratique, 1934).
- ACHARD. — *Anémie pernicieuse* (Clinique et Laboratoire, 30 juin 1923).
- *Anémie pernicieuse, type Biermer : lésions, pathogénie, traitement* (Journ. des Praticiens, 19 mars 1927).
- *Anémie pernicieuse. Caractères du syndrome. Faits cliniques* (Journ. des Praticiens, 12 mars 1927).
- BERNARD (Ph.). — *La méthode de CASTLE* (Les Nouvelles Thérapeutiques, 8 nov. 1933).
- CARNOT (P.) et CAROLI (J.). — *L'érythrémie hyperchylisque* (Paris Médical, 6 avril 1935, p. 312).
- CASTLE (W. B.). — *Aetiological relationship of Achylia gastrica to pernicious anaemia* (Proc. Roy., Soc.

- Med. London, Sect. Med. XXII, p. 58, juil. 1929).
- *Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. The effect of the administration to patients with pernicious anaemia of the content of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle* (Am. Journ. of Med. Science, Philadelphia, déc. 1929, p. 748).
- CASTLE (W. B.), HEATH (C. W.), STRAUSS (M. D.) et TOWNSHEND (W. C.). — *Rapports des troubles digestifs et de l'anémie* (Journ. of A. M. A., 26 sept. 1931, pp. 904 à 907).
- CASTLE (W. B.), HEATH (C. W.) et STRAUSS (M. D.). — *Observations sur le rapport étiologique de l'achylie gastrique à l'anémie pernicieuse* (Am. J. Med. Sciences, déc. 1931, pp. 741 à 748).
- CHAUDRE. — *L'anémie hypochrome chronique dite idiopathique* (Thèse, Strasbourg, 1934).
- CHEVALLIER (P.), MOUTIER (F.), STEWART (W.), SEVAUX (H.) et ELY (Z.). — *L'atrophie gastrique et la thérapeutique antianémique dans le prurigo périnéal idiopathique et la glossite rasée antérieure* (Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris, 1934, n° 16).
- CHEVALLIER (P.). — *La maladie de BIERMER* (Le Sang, 1932, n° 4, pp. 359 à 401).
- *Les gastropathies muettes ou presque muettes et leur importance en pathologie générale* (Paris Médical, 6 avril 1935, p. 300).

- CHEVALLIER (P.), MOUTIER (F.), STEWART (W.) et SEVAUX (A.). — *Aspect de la muqueuse gastrique dans l'anémie hypochrome achylique* (Le Sang, 1934, n° 8, pp. 1003 à 1005).
- CONNER (H. M.). — *Increase of reticulated erythrocytes in pernicious anemia following intramuscular injection of gastrique juice* (Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 7, 213 à 216, April 13, 1932).
- CROSETTI. — *La thérapie gastrique dans les anémies. Revue synthétique de nouvelles acquisitions dans la thérapie diététique des anémies et surtout de l'anémie pernicieuse* (Le Sang, n° 9, 1932 (Résumé), Haematologica, 1931, vol. II, fasc. 2).
- DEJUST-DEFIOL (S.). — *Le principe antianémique des extraits gastriques* (Le Sang, 1935, n° 3, p. 265).
- DELALANDE (J.) et MARX (C.). — *Physiologie de l'estomac réséqué* (Ann. de Thérapie Biologique, 15 mars 1935).
- DIEL et KUHNAU. — *La vitamine B₂ constitue-t-elle le facteur extrinsèque ?* (Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1933, pp. 149 à 153).
- DREYFUS (C.). — *Le suc gastrique concentré et son action hématopoïétique. Le rôle de l'estomac dans l'anémie pernicieuse* (Paris Médical, 11 fév. 1933).
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — *Etude documentaire sur deux cas de gastrothérapie dans l'anémie pernicieuse de BIERMER* (Rev. Méd. de l'Est, n° 17, 1^{er} sept. 1934).

ETIENNE (G.), VÉRAN (M.) et LOUYOT (P.): — *La gastrothérapie dans l'anémie pernicieuse de BIERMER* (Presse Médicale, 19 mai 1934, n° 40, pp. 809 à 811),

FABER (K.). — *Treatment of pernicious anemia with dried stomach substance* (Ugesk f. Laeger. 92, 467, 15 mai 1930).

FASIANI (G. M.) et CHIATELLINO (A.). — *Syndromes anémiques chez les opérés de l'estomac* (Presse Médicale, 1934, 26 déc., p. 2080).

FIESSINGER (N.). — *Anémies. Traitement par la méthode de WHIPPLE* (La Pratique Médicale illustrée).

FONTES (G.) et THIVOLLE. — *Le tryptophane et l'histidine sont des acides aminés hématogènes* (C. R. Soc. de Biologie, 1930, t. 191, p. 1088).

— *La carence en tryptophane et en histidine envisagée comme pathogénie de la maladie de BIERMER. Thérapeutique des anémies par supplémentation de l'organisme en acides aminés hématogènes* (C. R. Soc. de Biologie, 1930, t. 191, p. 1395).

— *Rôles pathogénique et thérapeutique du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse essentielle* (Soc. de Biologie, 1931, t. 106, p. 219).

FOULGER (J. H.), BURGER (G. N.), MORRIS (R. S.) et SCHIFF (D.). — *Preliminary studies of methods of concentration of hemopoietic substance in gastric juice* (J. Méd. 14, 90-91, April 1933).

FOUTS (P. J.), HELMER (O. M.) et ZERFAS (L. G.). — *The*

- formation of hemopoietic substance in concentrated human gastric juice (Am. J. Med. Sc., janv. 1934, pp. 36 à 49).
- Hematopoietic response to intramuscular injections of concentrated human gastric juice (Brit. Med. J., janv. 1934, pp. 141 à 143).
- GEBHARDT (H.) et CARIO (R.) — *Die Wirkung von MAGENSAFT un einigen Verdauungsprodukten auf Retikulozytenzahl und Blutregeneration* (Deutsche Med. Wchenschr. 58, 726 à 729, may 6, 1932).
- GUNN (J. A.). — *Etiologie et traitement de l'anémie pernicieuse* (Brit. Med. J., 1933, p. 869).
- GUTZEIT (K.) et HERMANN (J.). — *Zur Wirkung von MAGENSTOFFEN auf die perniziose Anamie. Nativver MAGENSAFT Pylorus und Funduschleimhaut, Dunndarmwand* (München Med. Woch 78, 266-268, feb. 13, 1931).
- HAHN (R. G.). — *Surgical Aspects of pernicious anemia with special reference to the treatment* (Am. J. Med. Sc., juil. 1934, pp. 60-68).
- HENNING (N.) et BRUGSCH (H.). — *La répartition des facteurs antianémiques dans la muqueuse gastrique* (Deutsch medezinische Wochenschrift, t. LVII, n° 18, 1^{er} mai 1931).
- HURST (A. F.). — *L'importance clinique de l'achlorhydrie* (Brit. Med. J., 13 oct. 1934, p. 665).
- ILLIG. — *Sur le traitement de l'anémie pernicieuse par l'estomac frais de porc* (Munchener Med. Woch, 23 déc. 1932).
- LABBÉ (M.) et BALMUS. — *Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac* (Le Sang, 1935, n° 2).

- LOTTRUP (M. C.) et ROHOLM (K.). — *Changement sanguin après résection de l'estomac en considérant surtout l'anémie pernicieuse* (Hosp. Tid., 1933).
- LE SAGE. — *Anémie achlorhydrique type FABER* (Union Méd. du Canada, déc. 1933, pp. 1209 à 1221).
- MELLAND (Ch. H.). — *Anémie aiguë avec achlorhydrie* (Brit. Med. J., 1933, t. I, p. 820).
- MEULENGRACHT (E.) et HECHT-JOHANSEN (A.). — *Traitement de l'anémie pernicieuse avec l'estomac et avec des extraits d'estomac* (Presse Médicale, 19 nov. 1930).
- MORHARDT (P. E.). — *Le traitement de l'anémie pernicieuse et le suc gastrique* (La Presse Médicale, n° 15, 22 février 1933).
- MOREAU (Jacques-Marie-Pierre). — *Les extraits gastriques dans le traitement des anémies graves* (Thèse, Paris, 1932).
- MORRIS (R. S.), SCHIFF (L.), and others. — *Observations on haematopoietic (Addisin) in pernicious anemia* (Brit. Med. J. 2, 1050-1051, déc. 10.1932 ; also Munchen 79, 2074-2075, déc. 23.1932 ; also J. Med. 13, 584-587, janv. 1933).
- MORRIS (R. S.). — *Rôle of haemopoietic hormone (Addisin) in disease of blood* (J. Tennessee M. A. 26, 326 à 333, aug. 1933).
- MORRIS (R. S.), and others. — *Treatment of pernicious anemia. Effet of single injection of concentrated gastric juice (Addisin)* (J. A. M. A. 100, 171-173, jan. 21.1933).
- MORRIS, SCHIFF, BURGER et SHERMAN. — *Réaction hém-*

- poiétique dans l'anémie pernicieuse après injection intramusculaire de suc gastrique* (The Am. J. of the Med. Sc., déc. 1932, n° 6, p. 778).
- MOUZON (J.). — *L'opothérapie gastrique (Méthode de CASTLE) dans le traitement de l'anémie pernicieuse* (Presse Médicale, 1930, n° 50, p. 847).
- MURPHY (W. P.). — *Rational treatment* (Ann. Int. Med., fév. 1934, pp. 939 à 947).
- RAVINA (A.). — *Contributions nouvelles à la thérapeutique des anémies* (Presse Médicale, 1932, p. 1307).
- REIMANN (F.) et WEIL (R.). — *Démonstration du principe antianémique de CASTLE, effet du foie digéré en présence du suc gastrique* (Ztschr. F. Klin. Med., 1934, pp. 568 à 578).
- *Recherche dans le suc gastrique de la présence du principe antianémique de CASTLE, signification thérapeutique* (Ztschr. F. Klin. Med., 1934, pp. 579 à 592).
- RHOADS (C. P.). — *Traitement moderne de l'anémie pernicieuse* (Ann. de Thérapie Biologique, 1933-1934, p. 387).
- SABRAZES (J.). — *Traitement de l'anémie pernicieuse de BIERMER et de l'anémie chronique hypochrome avec forte hypochlorhydrie, anachlorhydrie ou achylie* (Monde Méd., 15 juin 1933, p. 722).
- SALUS et REIMANN. — *L'absence dans le suc gastrique du principe antianémique de CASTLE n'a rien à voir dans le développement de l'anémie pernicieuse* (Klin. Wchenschr., juil. 1934, pp. 986 à 990).
- SASSARD (P.). — *Le syndrome anémique, ses modalités*

- cliniques et ses traitements* (Thèse, Lyon, 1932).
- VARADI (S.). — *Contribution au problème de la pathogénie de l'anémie pernicieuse* (Le Sang, 1934, n° 1, pp. 39 à 48).
- WEIL (P. E.) et STIEFFEL (R.). — *Anémies graves et rétrécissement de l'intestin* (Bull. Méd., 1934, p. 56).
- VLADOS (Ch.) et BONDARENKO (E.). — *Etiologie et pathogénie de l'anémie de BIERMER* (Le Sang, 1934, p. 369).
- WEISSWANGE (W.). — *Pernicious anamie un gefolge von Darmstrikurten* (Thèse, Francfort, 1931).
- WILKINSON. — *Principe actif de l'estomac de porc dans l'anémie pernicieuse* (The Lancet, 2 avril 1932).
- WILKINSON (J. F.) et KLEIN (L.). — *Active principle in hog's stomach effective in pernicious anemia* (The Lancet, I, 719 à 721, April 2, 1932).
- WILKINSON (J. F.) et ISRAELS (M. C. C.). — *Anémies « achrestiques » (par inabsorption)* (Brit. Med. J., 26 janv. et 2 fév. 1935, pp. 139 et 194).
- WONGH (T. R.). — *Anémie hypochrome avec anachlorhydrie* (Arch. of Intern. Med., janv. 1931, p. 71).
-

